

بررسی تاثیر داروی استازولامید خوراکی بر روی میزان درد بعد از عمل جراحی کوله سیستکتومی به روش لاپاروسکوپی

دکتر محمد مؤذنی بیستگانی*، دکتر فرامرز محمد علی بیگی*، دکتر شهلا شهرجردی**

*استادیار جراحی - مرکز تحقیقات گیاهان دارویی-دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، **پزشک عمومی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

تاریخ دریافت: ۸۸/۸/۱۰ تاریخ تایید: ۸۸/۱۲/۱

چکیده:

زمینه و هدف: از گاز CO₂ در عمل جراحی لاپاراسکوپی استفاده می شود. ترکیب این گاز با آب موجود در مایع شستشو در شکم باعث تولید اسید کربنیک و در نتیجه ایجاد دو نوع درد شکمی و درد ارجاعی به شانه راست می گردد. هدف از این مطالعه، بررسی تاثیر داروی استازولامید بر روی درد این بیماران می باشد.

روش بررسی: این مطالعه بالینی بر روی ۸۸ بیمار که به علت سنگ کیسه صفرا بدون عارضه کاندید عمل جراحی کوله سیستکتومی به روش لاپاروسکوپی بودند انجام شد. بیماران به صورت اتفاقی در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول تحت عنوان گروه استازولامید از ۲۴ ساعت قبل از عمل جراحی و پس از ترخیص از ریکاوری و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی هر ۸ ساعت، ۲۵۰ mg استازولامید خوراکی دریافت نمودند. گروه دوم تحت عنوان گروه پلاسبو همزمان با گروه فوق، پلاسبو دریافت کردند. درد شکمی و شانه راست بیماران با استفاده از پرسشنامه McGill و توسط پرسشگر غیر مطلع نسبت به گروه های ذکر شده در چهار زمان مختلف بلافاصله قبل و ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی ثبت و سپس اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از تست های آماری مجذور کای و t تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: بر خلاف انتظار مشاهده گردید که میانگین نمره درد بیماران گروه استازولامید ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی نسبت به گروه پلاسبو بیشتر بود ($P < 0/05$) ولی در سه زمان دیگر بررسی این تفاوت دیده نشد ($P > 0/05$).

نتیجه گیری: با وجود اینکه داروی استازولامید طبق مطالعات قبلی احتمالاً با کاهش میزان اسیدیت مایع شستشوی شکم باعث کاهش درد منتشره به شانه راست می گردد ولی همزمان با ایجاد اسیدوز بافتی که یکی از عوارض این دارو می باشد، ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی باعث تشدید درد شکمی در محل عمل (دچار آسیب بافتی شده) و درد شانه راست به علت تحریک دیافراگم می گردد.

واژه های کلیدی: استازولامید، اسیدوز بافتی، درد بعد از عمل، لاپاراسکوپی.

مقدمه:

حاد، کوله سیستیت مزمن، کلانژیت، پانکراتیت، حاد، فیستول بین کیسه صفرا و قسمتی از روده و در نهایت ایلئوس ناشی از سنگ صفراوی و کارسینوم کیسه صفرا می باشد. لذا در صورت ایجاد عوارض سنگ های صفراوی و یا علامت دار بودن آنها و یا شرایطی که ممکن است با احتمال بیشتری فرد دچار این عوارض شود لازم است عمل جراحی کوله سیستکتومی انجام شود. عمل جراحی کوله سیستکتومی می تواند به

سنگ های صفراوی یکی از بیماری های شایع دستگاه گوارش می باشد. اکثر این سنگ ها در سراسر عمر بیمار بدون علامت باقی می مانند. بنا به علل ناشناخته برخی بیماران به سمت یک مرحله علامت دار پیش می روند که بدنبال انسداد مجرای سیستیک توسط سنگ های صفراوی دچار دردهای کولیکی صفراوی می شوند و ممکن است فرد را دچار عوارض مربوط به آن کنند که شامل کوله سیستیت

روش باز و یا روش بسته و به اصطلاح لاپاراسکوپي انجام شود (۱).

با توجه به مزایای فراوانی که عمل جراحی به روش لاپاراسکوپي نسبت به روش باز دارد استفاده از این روش به طور روزافزونی رو به رشد بوده به طوری که به عنوان روش انتخابی جایگزین روش باز شده است. در این روش برای ایجاد فضای مناسب جهت کار با دستگاه ها و ابزار مورد نیاز لازم است فضای داخل شکم اتساع پیدا نماید لذا جهت اتساع از گازهای مختلفی مثل CO₂، نیتروژن، هلیوم و ... استفاده می شود که هر کدام مزایا و معایبی دارد. شایع ترین گاز مورد استفاده در لاپاراسکوپي دی اکسید کربن است زیرا غیر قابل احتراق بوده، در خون کاملاً حل شده و سریعاً جذب و از طریق دستگاه تنفس دفع می گردد (۲).

بدنبال عمل جراحی عوارض مختلفی ممکن است ایجاد شود. یکی از مهم ترین عوارض پس از جراحی کوله سیستکتومی درد پس از عمل می باشد که در روش لاپاراسکوپي به علت انسزیون های کوچک تر، عدم قطع اعصاب بین دنده ای و عضلات جدار شکم میزان درد کمتر از روش باز می باشد ولی هنوز هم به علل مختلف در این بیماران درد پس از عمل جراحی هر چند کمتر ولی وجود دارد. درد این بیماران می تواند در محل عمل جراحی و یا به صورت انتشاری به شانه راست باشد. عوامل متعددی از جمله رخدادهای مکانیکی مانند کشیدن ارگان ها یا افزایش فشار در آنها، تغییر دما مانند گرما و سرما، تغییرات شیمیایی در محیط اعصاب انتهایی و ایسکمی ارگان های مختلف محرک درد شکم هستند. این محرک ها با استفاده از فیبرهای عصبی مکانیکی، حرارتی، شیمیایی و با واسطه مواد شیمیایی مانند برادی کینین، سرتونین، هیستامین، ماده p، یون پتاسیم، اسیدها، آنزیم های پروتئولیتیک، پروستاگلاندین ها و استیل کولین باعث ایجاد

احساس درد می شوند (۳). یکی از مکانسیم های پیشنهاد شده برای درد پس از عمل در این بیماران، تزریق گاز CO₂ به داخل شکم و ترکیب آن با آب و تولید اسید کربنیک و در نتیجه تحریک بافت های محل عمل جراحی و زیر دیافراگم می باشد که به علت عصب دهی مشترک، این درد در ناحیه شانه راست بیمار نیز حس می شود (۴،۵).

آنزیم کربنیک انهدراز که در بافت های بدن موجود است باعث افزایش ترکیب آب و CO₂ و در نتیجه تولید اسید کربنیک می شود ولی داروی استازولامید این آنزیم را مهار می کند به نظر می رسد بتوان با استفاده از این دارو با جلوگیری از تولید اسید کربنیک در شکم باعث کاهش درد پس از عمل در این بیماران شد (۶).

نتایج مطالعه Woehilck و همکاران بر روی ۳۸ بیماری که تحت عمل جراحی کوله سیستکتومی به روش لاپاراسکوپي قرار گرفتند نشان داد که در این گروه بیماران دردهای انتشاری به شانه در بیمارانی که قبل از عمل، داروی استازولامید تزریقی استفاده کرده اند نسبت به گروه پلاسبو بسیار کمتر بوده ولی درد محل انسزیون در دو گروه تفاوتی نداشته است (۴). از آنجایی که تعداد بیماران در آن مطالعه محدود بوده و همچنین فرم تزریقی داروی استازولامید در کشور ما وجود ندارد بر آن شدیم تا مطالعه را با تعداد بیشتر بیمار و با استفاده از فرم خوراکی دارو انجام دهیم.

روش بررسی:

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی به شماره ثبت مرکز کارآزمایی بالینی IRCT ۱۳۸۹۰۲۲۵۲۴۲۸ N۵ دوسوکور (Double Blind) انجام شد. در این مطالعه ۸۸ نفر از بیمارانی که به علت داشتن سنگ های صفراوی بدون عارضه در سال ۸۷-۱۳۸۶ به مرکز آموزشی درمانی آیت اله کاشانی شهرکرد مراجعه نموده و کاندید عمل جراحی کوله سیستکتومی به

جداگانه توسط پرسشگر غیر مطلع و بر اساس پرسشنامه مک گیل (McGill pain Questionnaire) بررسی شده و اطلاعات جمع آوری گردید (۷). همچنین اطلاعات مربوط به مشخصات بیماران، مدت زمان عمل جراحی، حجم و فشار گاز CO₂ مورد استفاده، میزان داروی مسکن مخدر و ضد تهوع مورد استفاده در حین بی هوشی و سپس در ریکاوری و بخش توسط پرسشگر در پرسشنامه ثبت گردید. اطلاعات با استفاده از آزمون های آماری مجذور کای و t مستقل تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها:

سن بیماران در دامنه ۸۲-۱۶ سال با میانگین $44/2 \pm 17/7$ و وزن آنها در دامنه ۱۱۷-۴۰ کیلوگرم و با میانگین $72 \pm 12/02$ کیلوگرم بود. بین سن و جنس بیماران دو گروه اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت.

مدت زمان عمل جراحی بیماران با دامنه ۶۰-۱۲ دقیقه و میانگین $24/2 \pm 10/6$ و حجم گاز مصرفی CO₂ در طی عمل جراحی در دامنه ۱۳-۷ لیتر با میانگین 10 ± 1 ، در دو گروه یکسان بود.

از مجموع بیماران، ۸ نفر (۹/۱٪) پس از عمل جراحی از طریق محل یکی از پورت ها درن تعبیه گردید و ۸۰ نفر به علت عدم نیاز به شستشوی محل عمل درن تعبیه نشد (۹۰/۹٪). از نظر گذاشتن درن یا نگذاشتن آن بر اساس آزمون t-test اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0/05$). تنها یک مورد از بیماران پس از عمل جراحی در گروه استازولامید داروی ضد استفراغ دریافت نمود.

بیماران گروه اول که استازولامید دریافت نمودند بر اساس آزمون کای اسکوار بعد از عمل جراحی داروی مسکن مخدر پتیدین بیشتری دریافت نمودند ($P < 0/05$) (جدول شماره ۱).

در کل در گروه استازولامید ۲۶ نفر در طول ۲۴ ساعت درد داشتند و در گروه پلاسبو ۴ نفر درد

روش لاپاروسکوپی بودند پس از توضیحات لازم و اخذ رضایت نامه انتخاب و به طور اتفاقی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول از ۲۴ ساعت قبل از عمل جراحی تحت درمان با قرص استازولامید خوراکی با دوز ۲۵۰ mg هر ۸ ساعت قرار گرفتند (گروه استازولامید) و گروه دوم هم از ۲۴ ساعت قبل از عمل جراحی هر ۸ ساعت داروی پلاسبو دریافت نمودند (گروه پلاسبو).

حجم نمونه بر اساس مطالعات انجام شده قبلی، با در نظر گرفتن خطای ۵ درصد و توان ۸۰ درصد، در هر گروه حداقل ۳۴ نفر بدست آمد که جهت اطمینان بیشتر جهت هر گروه ۴۴ نفر در نظر گرفته شد. دارو و پلاسبو در بخش توسط پرستار و بدون اطلاع جراح و پرسشگر به بیماران داده شد. همه بیماران توسط یک جراح و تحت بی هوشی عمومی جراحی شدند. همه بیماران آنتی بیوتیک پروفیلاکسی (کفلین ۱ گرم) یک ساعت قبل از عمل و هر ۶ ساعت پس از عمل جراحی تا ۲۴ ساعت دریافت نمودند. هر دو گروه داروی شیاف دیکلوفناک سدیم را هر ۶ ساعت به مدت ۲۴ ساعت بعد از عمل به صورت رکتال دریافت نمودند. در زمان عمل جراحی در صورتی که عارضه سنگ های صفراوی مثل کوله سیستیت حاد یا آمپیم و یا پانکراتیت تشخیص داده می شد بیمار از مطالعه حذف می گردید. به منظور عمل جراحی چهار پورت برای همه بیماران گذاشته شده و در بیمارانی که احتمال خونریزی پس از عمل داده می شد از طریق محل یکی از پورت های پنج میلی متری یک درن جهت بیمار تعبیه شد.

درد چه در محل انسزیون و چه درد شانه راست بیماران بلافاصله قبل از عمل جراحی کوله سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی، بعد از عمل جراحی به محض بیدار شدن و پاسخ دادن به تحریکات، هنگام ترخیص از ریکاوری و روز بعد از عمل و قبل از ترخیص از بیمارستان در چهار زمان

جدول شماره ۱: میزان فراوانی مصرف داروی مسکن مخدر (پتیدین) بعد از عمل جراحی در دو گروه مورد مطالعه

گروه	مسکن مخدر	عدم دریافت	۲۵ میلی گرم	۵۰ میلی گرم و بیشتر	جمع
استازولامید	۵	۱۵	۲۴	۴۴	
پلاسبو	۱۲	۱۹	۱۳	۴۴	
جمع	۱۷	۳۴	۳۴	۸۸	

$P < 0/05$ بین دو گروه از نظر میزان دریافت مسکن مخدر

داشتند. بر اساس آزمون کای اسکوار میزان درد در گروه پلاسبو کمتر از استازولامید بود ($P < 0/01$).

جدول شماره ۲: میانگین نمره درد طی زمان های بررسی در دو گروه مورد مطالعه

میزان درد	گروه	استازولامید	پلاسبو	P value
قبل از عمل جراحی		$2/2 \pm 1/87$	$1/7 \pm 0/509$	$P > 0/05$
بلافاصله بعد از عمل جراحی		$3/8 \pm 2/25$	$3/5 \pm 1/196$	$P > 0/05$
هنگام ترخیص از ریکاوری		$3/8 \pm 2/25$	$3/3 \pm 0/978$	$P > 0/05$
۲۴ ساعت پس از عمل جراحی		$3/3 \pm 2/09$	$1/8 \pm 0/607$	$P < 0/05$

داده ها بر اساس "انحراف معیار \pm میانگین" می باشد.

بحث:

نتایج بدست آمده از این مطالعه حاکی از آن بود که میزان درد در ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی در محل انسزیون و درد شانه راست در گروه استفاده کننده از استازولامید به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود.

به دنبال عمل جراحی کوله سیستکتومی به روش لاپاراسکوپي عمدتاً دو نوع درد ممکن است در بیمار ایجاد شود. یک نوع آن درد در ناحیه انسزیون های محل تروکارها و عمل جراحی است و نوع دیگر درد ارجاعی یا Referral به شانه راست که به علت ترکیب CO₂ و مایع موجود در محل جراحی و ایجاد اسید

کربنیک بوجود می آید. اسید کربنیک به علت وجود التهاب باعث تحریک دیافراگم و درد ارجاع شده به شانه راست می شود. در مطالعه قبلی درد در بیماران کوله سیستکتومی شده بوسیله لاپاراسکوپي با استفاده از تزریق گاز CO₂ در پریتون بررسی گردید و نشان داد که استفاده از استازولامید تزریقی باعث کاهش درد ارجاعی می شود ولی تاثیری روی درد ناحیه عمل و انسزیون ندارد. علت مطرح شده جهت کاهش درد این است که داروی استازولامید از ترکیب آب و CO₂ جلوگیری نموده و با کاهش اسیدی شدن

در دو گروه مورد و شاهد اندازه گیری نشده است، توصیه می شود در مطالعات بعدی اندازه گیری PH در این مایعات در زمان اتمام عمل جراحی انجام شود و PH آن با PH خون همزمان بیماران در دو گروه شاهد و مورد مقایسه گردد تا محرز شود آیا پس از عمل جراحی میانگین اثرات معکوس استازولامید، به نفع کاهش PH مایع داخل شکم است و یا PH در این موارد افزایش یافته و یا تغییری نمی کند.

نتیجه گیری:

نتیجه نهایی این مطالعه نشان می دهد که استفاده از استازولامید خوراکی تاثیری بر درد بیماران پس از عمل کوله سیستکتومی به روش لاپاراسکوپیک ندارد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه که هزینه انجام طرح را تقبل نموده و همچنین از زحمات و تلاش پرستاران محترم بخش جراحی بیمارستان آیت اله کاشانی و هاجر^(۱) شهرکرد که در این تحقیق با گروه همکاری داشته اند تشکر و قدردانی می نمایم.

مایع زیر دیافراگم باعث کاهش درد ارجاعی به شانه می شود (۵،۴). در مطالعات قبلی نشان داده شده که یکی از مکانسیم های ایجاد درد ایجاد اسیدوز بافتی است (۹). همچنین می دانیم که داروی استازولامید چه به صورت تزریقی یا خوراکی مهار کننده قوی آنزیم کربنیک آنهیدراز است که یکی از اثرات شناخته شده آن اسیدوز متابولیک بافتی است (۱۰). در مطالعات قبلی نشان داده شده که این دارو باعث کاهش PH خون وریدی و همزمان کاهش حجم HCO_3 در پلاسما به علت اثر دفع کنندگی HCO_3 از طریق کلیه ها به علت اثر دیوریتیک قوی آن می شود (۱۱،۱۰). با توجه به کاهش PH مایعات بدن توسط داروی استازولامید با مکانسیم های گفته شده و اثرات آن روی کلیه ها، نه تنها استفاده از استازولامید مانع اسیدی شدن پریتون نمی شود بلکه می تواند اسیدی شدن را تشدید نماید و در افزایش ایجاد درد بعد از پنوموپریتون با گاز CO_2 دخالت داشته باشد.

ایرادی که در این مطالعه و همچنین مطالعات قبلی وجود دارد این است که PH خون و مایعات بدن

منابع:

1. Hunter JG, Oddsdottir M. Gallbladder and the extra hepatic biliary system. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw Hill Company; 2005. p: 1194-5.
2. Sofi Majid Poor H. Principles of laparoscopic surgery in the urology. 1st ed. Tehran: Reihan Pub; 2006. p: 41.
3. Rafati Rahim Zade M. Pain. 1st ed. Babol: Babol Univ of Med Sci. 2001; p: 13-14.
4. Woehle HJ, Otterson M, Yun H, Connolly LA, Eastwood D, Colpaert K. Acetazolamide reduces referred postoperative pain after laparoscopic surgery with carbon dioxide insufflation. Anesthesiology. 2003 Oct; 99(4): 924-8.
5. Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Murata K, Hardacre JM, De Maio A, Talamini MA. CO_2 pneumoperitoneum modifies the inflammatory response to sepsis. Ann Surg. 2003 Mar; 237(3): 343-50.
6. Haji Rahim Khan S. Iran Farma 2006 (Textbook of Iran official drugs). 1st ed. Tahrar: Teimor Zade Pub; 2006. p: 607-8.
7. Bonica JJ. The management of pain. 2nd ed. London UK: Lea and Fibiger. 1990; p: 583-4.
8. Josef E, Michael FS, William TN. Manifestation of gastrointestinal disease: Schwartz's Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw Hill Company; 1999. p: 1033-7.

9. Issberner U, Reeh PW, Steen KH. Pain due to tissue acidosis: a mechanism for inflammatory and ischemic myalgia? *Neurosci Lett*. 1996 Apr; 208(3): 191-4.
10. Brechue WF, Stager JM, Lukaski HC. Body water and electrolyte responses to acetazolamide in humans. *J Appl Physiol*. 1990 Oct; 69(4): 1397-401.
11. Elinav E, Ackerman Z, Gottehrer N, Heyman SN. Recurrent life-threatening acidosis in a patient with diabetic type IV renal tubular acidosis. *Ann Emerg Med*. 2002 Aug; 40(2): 259-60.

Accepted: 20/Feb/2010

Received: 1/Nov/2009

Assessment of oral acetazolamide on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy

Moazeni-Bistgani M (MD)*, Mohammad Ali-Beigi F (MD)*¹,
Shahrjerdi Sh (MD)**

**Assistant professor, Surgeon., Medical Plants Research Center,
Shahrekord Univ. of Med. Sci. Shahrekord, Iran, **General physician,
Shahrekord Univ. of Med. Sci. Shahrekord, Iran*

Background and aim: Carbon dioxide (CO₂) is used during laparoscopy for producing pneumoperitoneum. Combination of this gas with irrigation fluid in the abdomen produces carbonic acid which creates two kinds of abdominal and referred pain to right shoulder. In the present research, we have studied the effect of oral acetazolamide in reducing postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy.

Methods: This clinical trial was performed in 88 patients with cholelithiasis without any complication that were candidate for laparoscopic cholecystectomy. The patients divided randomly and equally in two groups. The experimental group received Acetazolamide (250mg orally, 24 hours before surgery, every 8 hours) and control group received placebo. Abdominal and shoulder pain measured using McGill pain score by a person who was blind for both groups. Pain measurement was performed in four different times, before and after the surgery, discharge from recovery and 24 hours after surgery. Data were analyzed by using SPSS software.

Results: We observed that mean pain scores was significantly higher in acetazolamide group compared to the placebo group, 24 hours after the operation ($P < 0.05$). However; no significant changes were observed between groups in other times ($P > 0.05$).

Conclusion: Although acetazolamide can reduce abdominal pain referred to right shoulder by reducing acidity in peritoneal irrigation fluid, but this drug can increase abdominal pain in the site of surgery with damaged tissues by producing tissue acidosis (as a side effect of drug).

Keywords: Acetazolamide, Laparoscopy, Tissue acidosis, Postoperative

¹**Corresponding author:**
*Surgery Dept., Kashani
hospital, Parastar St.
Shahrekord, Iran.
Tel:
0381-2224445
E-mail:
farazbeigi@yahoo.com*

